



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 3

Int. Cl.:

C 07 d 87/54

Geschutznummer:

6762/63

Anmeldungsdatum:

27. Mai 1964, 24 Uhr

Patent erteilt:

31. Mai 1967

Patentschrift veröffentlicht:

15. November 1967

s

HAUPTPATENT

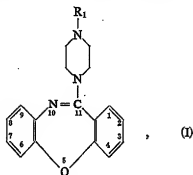
Dr. A. Wander AG, Bern

Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenz[b, f]-[1,4]oxazepine

Dr. Jean Schmutz, Muri b. Bern, Dr. Fritz Hunziker und Franz Martin Künzle, Bern, sind als Erfinder genannt worden

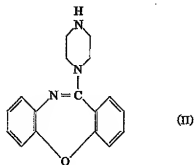
Die Erfindung betrifft ein Verfahren von gegebenenfalls in den Benzolkernen durch Halogenatome, Tri-¹fluormethylgruppen oder 1 bis 3 C-Atome enthaltende

Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen ein- oder mehrfach substituierten 11-basisch substituierten Dibenz[b, f]-[1,4]oxazepinen der Formel:



worin R_1 ein Wasserstoffatom oder eine 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxyalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe, welche letztere auch acyliert sein kann, darstellt, sowie von Säure-Additionssalzen davon,

Die gewünschten Produkte (I) werden erfindungsgemäß erhalten, wenn man in den Benzolkernen gegebenenfalls entsprechend substituierte Verbindungen der Formel:



mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen der Formel R_1-OH , worin R_1 die genannte Bedeutung hat, umsetzt,

wobei die Reaktionsprodukte in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen gewonnen werden. Als

reaktionsfähige Ester von Alkoholen der Formel R_1-OH kommen insbesondere Halogenwasserstoffsäureester in Betracht. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Benzol, durch Erwärmen auf Rückflusstemperatur.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen sind in den meisten Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und bilden mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Toluolsulfonsäure und dergleichen, in Wasser beständige Additionssalze, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen und ihre Säure-Additionssalze sind neue Verbindungen,

die als Wirkstoffe in Arzneimitteln oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen Verwendung finden. Insbesondere fallen die Produkte als Neuroplegika, Neuroleptika und Analgetika in Betracht. Einzelne davon eignen sich zur Behandlung psychotischer Zustände. Diese Wirksamkeit äußert sich pharmakologisch in starker Motilitätsdämpfung bei Mäusen, die mit kataleptischer Wirkung einhergehen kann. Die Motilitätsdämpfung wird durch Messung der Laufaktivität nach der Methode von Caviezel und Baillod [Pharm. Acta Helv. 33, 469 (1958)] erfaßt. Die Laufaktivitätswerte einiger erfindungsgemäßer Produkte sowie deren Toxizität werden in der folgenden Tabelle I mit den entsprechenden Zahlen für Chlorpromazin verglichen.

Tabelle I

Wirkstoff	Toxizität Maus LD ₅₀ mg/kg p. o.	Laufaktivität Maus ED ₅₀ mg/kg p. o.
Chlorpromazin	135	3,5
11-(4-Methyl-1-piperazinyl)- dibenz[b,f][1,4]-oxazepin	230	2,7
2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)- dibenz[b,f][1,4]-oxazepin	47	0,05
2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)- dibenz[b,f][1,4]-oxazepin	95	0,05
2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)- dibenz[b,f][1,4]-oxazepin	120	0,13
4-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)- dibenz[b,f][1,4]-oxazepin	800	5,4
8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)- dibenz[b,f][1,4]-oxazepin	410	10,5

Beispiel 1

Zu einer auf 60°C erwärmten Lösung von 6,26 g 2-Chlor-11-(1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]-oxazepin in 50 ml Benzol wird eine Lösung von 1,42 g Methyljodid in 30 ml Benzol getropft. Das Gemisch wird während 30 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Abkühlen nutsch man das Hydrojodid des Ausgangsmaterials ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Aceton/Petroläther kristall-

siert, wobei man 2,7 g 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]-oxazepin vom Schmelzpunkt 109–110°C erhält.

In analoger Weise wie im vorerwähnten Beispiel erhält man aus entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle II genannten Produkte. In der rechten Kolonne bedeutet Ac Aceton, Ae Äther, Ch Chloroform und Pe Petroläther.

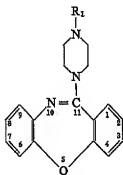
Tabelle II

Beispiel	R ₁	Substituenten in den Benzol- kernen	Physikalische Konstanten
2	-CH ₃	H	Smp. der Base: 97–98°C (aus Pe)
3	-CH ₃	7-Cl	Smp. der Base: 147–148°C (aus Pe)
4	-CH ₃	2,8-Dichlor	Smp. der Base: 130–131°C (aus Ae/Pe)
5	-CH ₃	4,8-Dichlor	Smp. der Base: 134–135°C (aus Ae/Pe)
6	-CH ₃	4-CH ₃	Smp. der Base: 179–182°C (aus Ae/Pe)
7	-CH ₃	2-CH ₃	Smp. der Base: 130–131°C (aus Ae/Pe)
8	-CH ₃	4-Cl	Smp. der Base: 173–174°C (aus Ae/Pe)
9	-CH ₃	6-Cl	Smp. der Base: 83–87°C (aus Pe)
10	-CH ₃	3-CH ₃	Smp. der Base: 103–105°C (aus Ae/Pe)
11	-CH ₃	2-Br	Smp. der Base: 95–99°C (aus Pe)

Beispiel	R ₁	Substituenten in den Benzol- kernen	Physikalische Konstanten
12	-CH ₃	3,4-Dimethyl	Smp. der Base: 167-168° C (aus Ac/Pe)
13	-CH ₃	2-F	Smp. der Base: 81-86° C (aus Pe)
14	-CH ₃	1,4-Dimethyl	Smp. der Base: 143-144° C (aus Ac/Pe)
15	-CH ₃	3-Cl	Smp. der Base: 122-124° C (aus Ac/Pe)
16	-(CH ₂) ₂ -OH	2-Cl	Smp. des Dihydrochlorids: 197-237° C (aus Me/Ac)
17	-CH ₃	4-CH ₃ ; 8-Cl	Smp. der Base: 151-152° C (aus Ac/Pe)
18	-CH ₃	2-OCH ₃	Smp. der Base: 107-108° C (aus Ac/Pe)
19	-CH ₃	4-C ₆ H ₅	Smp. der Base: 128-130° C (aus Ac/Pe)
20	-CH ₃	2,4-Dichlor	Smp. der Base: 135-138° C (aus Ac/Pe)
21	-CH ₃	4-CH ₃ ; 7-Cl	Smp. der Base: 167-168° C (aus Ac/Ac)
		2-Cl	Smp. des Dihydrochlorids: 155-160° C (aus Essigsäure/Me/Ac)
22	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$		

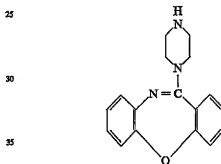
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls in den Benzolkernen durch Halogenatome, Trifluormethylgruppen oder 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen ein- oder mehrfach substituierten 11basisch substituierten Dibenz[b,f]-
[1,4]oxazepinen der Formel:



worin R₁ eine 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxyalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe, welch letztere

auch acyliert sein kann, darstellt, sowie von Säure-Additionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, daß man in den Benzolkernen gegebenenfalls entsprechend substituierte Verbindungen der Formel:



mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen der Formel R₁-OH, worin R₁ die genannte Bedeutung hat, umsetzt, wobei die Reaktionsprodukte in Form der freien Basen oder von Säure-Additionssalzen gewonnen werden.

Dr. A. Wander AG

Anmerkung des Eldg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, daß gemäß Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes maßgebend ist.

Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenz(b, f)-(1,4)oxazepine**Publication number:** CH436297**Publication date:** 1967-05-31**Inventor:** SCHMUTZ JEAN DR (CH); HUNZIKER FRITZ DR (CH),
FRANS MARTIN KUENZLE (CH)**Applicant:** WANDER AG DR A (CH)**Classification:****- International:** **A61K31/00; C07C37/045; C07D267/20; A61K31/00;
C07C37/00; C07D267/00;** (IPC1-7): C07D87/54**- European:** A61K31/00; C07C37/045; C07D267/20**Application number:** CH19630006762 19640527**Priority number(s):** CH19630006762 19640527[Report a data error here](#)

Abstract not available for CH436297

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Description of CH436297	Print	Copy	Contact Us	Close
-------------------------	-------	------	------------	-------

Result Page

Notice: This translation is produced by an automated process; it is intended only to make the technical content of the original document sufficiently clear in the target language. This service is not a replacement for professional translation services. The esp@cenet Terms and Conditions of use are also applicable to the use of the translation tool and the results derived therefrom.

Method to the preparation 11-basic more substituted < RTI ID=1.1> Dibenz[b, f]-1, < /RTI> 4] oxazepine

The invention relates to a method of if necessary in the benzene cores by halogen atoms, groups of tri fluorine methyls or 1 to 3 C-atoms containing alkyl, Alkoxy or Alkylmercaptogruppen in or multiple substituted < RTI ID=1.2> lbasisch < /RTI> substituted Dibenz [b, f] < RTI ID=1.3> [1, < /RTI> 4] oxazepinen the formula:

EMI1.1

< RTI ID=1.4> worin R₁ ein Wasserstoffatom < /RTI> or one < RTI ID=1.5> 1 < /RTI> until 3 C-atoms containing alkyl, Alkoxyalkyl or group of hydroxyalkyls, what latter can be acylated, represents, as well as of < RTI ID=1.6> Acidische Additionssalzen < /RTI> of it.

The desired products < RTI ID=1.7> (i) < /RTI> are kept according to invention, if one in the benzene cores if necessary according to substituted connections of the formula:

EMI1.2

with reactive esters of alcohols of the formula < RTI ID=1.8> R₁-OH, < /RTI> where < RTI ID=1.9> R₁ < /RTI> the meaning mentioned has, converts, whereby the reaction products in form of the free bases or of acidic addition salts are won. As reactive esters of alcohols of the formula < RTI ID=2.1> R₁-OH < /RTI> kommen insbesondere < RTI ID=2.2> Halogenwasserstoffsäureester < /RTI> in consideration. The conversion preferably takes place in an inert solvent, z. B. Benzene, by warming on return flow temperature.

In the described way the received bases are in most cases crystallizable, otherwise in the high vacuum without decomposition distillable, and form with inorganic and organic acids, for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, Schwefelsäure, Sal < RTI ID=2.3> Peter-acidic, < /RTI> Phosphoric acid, acetic acid oxalic acid, tartaric acid, toluol-sulfone-acidic and such addition salts steady in water, in which form the products can be used likewise.

In the described way the received bases and their acid addition salts are new connections, which find as active substances in medicaments or as intermediate products to the making of such use. In particular the products fall as Neuroleptika, Neuroleptika and analgesics in consideration. Individual itself conditions psychotischer own of it to the treatment. This effectiveness expresses itself pharmakologisch in more strongly < RTI ID=2.4> Motilitätsdämpfung < /RTI> with mice, which can accompany with kataleptischer effect. < RTI ID=2.5> Motilitätsdämpfung < /RTI> by measuring one < RTI ID=2.6> Laufaktivität < /RTI> after the method of Caviezel and Baillo (Pharm. Acta Helv 33, 469 [1958]) seized.

< RTI ID=2.7> Laufaktivitätswerte < /RTI> some products according to invention as well as their toxicity in the following table I with the appropriate numbers for Chlorpromazin are compared.

< RTI ID=2.8> Table I < /RTI> Active substance Toxizität mouse run active CCIT mouse
LD50 mg/kg p.o. ED50 mg/kg p.o.

Chlorpromazin 135 3, 20 < RTI ID=2.9> 11 - (4-Methyl-1-piperazinyl) - < /RTI> dibenz [b, f] < RTI ID=2.10> [1, < /RTI> < RTI ID=2.11> 4] - oxazepin < /RTI> 230 2, 7 2-Chlor-11 (4-methyl-1-piperazinyl) dibenz [b, f] [1, < RTI ID=2.12> 4] - oxazepin < /RTI> 47 0, 05 < RTI ID=2.13> 2-Brom-11 (4-methyl-1-piperazinyl) - < /RTI> < RTI ID=2.14> dibenz [b, f] < /RTI> < RTI ID=2.15> [1, < /RTI> 4] - oxazepin 95 0, 05 2-Fluor-11 (4-methyl-1-piperazinyl) dibenz [b, f] < RTI ID=2.16> [1, < /RTI> < RTI ID=2.17> 4] - oxazepin < /RTI> 120 0, 13 4-Chlor-11 (4-methyl-1-piperazinyl) dibenz [b, f] < RTI ID=2.18> [1, < /RTI> < RTI ID=2.19> 4] - oxazepin < /RTI> 800 5, 4 < RTI ID=2.20> 8-Chlor-11 (4-methyl-1-piperazinyl) - < /RTI> dibenz [b, f] < RTI ID=2.21> [1, < /RTI> < RTI ID=2.22> 4] - oxazepin < /RTI> 410 10, 5

Example 1

To one on 60 °C 2-Chlor-11 (4-methyl-1-piperazinyl) warmed up solution of 6, 26 g - dibenz [b, f] < RTI ID=2.23> [1, < /RTI> 4] oxazepin in 50 ml benzene a solution is dripped of 1, 42 g Iodine in 30 ml benzene. The mixture is warmed up during 30 minutes under return flow. After the cooling one nutschet off the Hydroiodid of the starting material and evaporates the filtrate in the vacuum to dry ones. The residue is out < RTI ID=2.24> Acetone/Petroläther < /RTI> crystallized, whereby one 2.7 g 2-Chlor-11 (4-methyl-1-piperazinyl) - dibenz [b, f] [1, 4] oxazepin of the melting point 109-110 °C erhalt.

In analog way as in the above-mentioned example receipt one from appropriate basic materials the products specified in the following table II. In the right column AC acetone, Ae ether, CH chloroform and PE means < RTI ID=2.25> Petroläther. < /RTI>

Table < RTI ID=2.26> 11 < /RTI>

Substituent example R₁ in the benzene-physical constant one cores < RTI ID=2.27> 2-CH₃ < /RTI> H Smp. the cousin: < RTI ID=2.28> 97-98 < /RTI> C (from PE) < RTI ID=2.29> 3-CH₃ < /RTI> 7-Cl Smp. the cousin: 147-148 ~ C (from PE) < RTI ID=2.30> 4-CH₃ < /RTI> 2, 6-Dichlor Smp. the cousin: 130-131 ~ C (out < RTI ID=2.31> Ae/Pe) < /RTI>
5 CH₃ 4, 9-Dichlor Smp. the cousin: 134-135 ~ C (from Ae/Pe) < RTI ID=2.32> 6-CH₃ 4-CH₃ < /RTI> Smp. the cousin: < RTI ID=2.33> 179-182 C < /RTI> (from Ae/Pe) < RTI ID=2.34> 7-CH₃ 2-CH₃ < /RTI> Smp. the cousin: 130-131 ~ C (out < RTI ID=2.35> Ae/Pe) < /RTI> < RTI ID=2.36> 8-CH₃ < /RTI> < RTI ID=2.37> 4-Cl < /RTI> Smp. the cousin: 173-174 ~ C (out < RTI ID=2.38> Ae/Pe) < /RTI> < RTI ID=2.39> 9-CH₃ 6-Cl < /RTI> Smp. the cousin: < RTI ID=2.40> 83-87 < /RTI> < RTI ID=2.41> C < /RTI> (from PE) < RTI ID=2.42> 10 213 3-CH₃ < /RTI> Smp. the cousin: < RTI ID=2.43> 103-105 C < /RTI> (from Ae/Pe) < RTI ID=2.44> 11 CH₃ 2-Brom < /RTI> Smp. the cousin: < RTI ID=2.45> 95-99 < /RTI> C (from PE)

Substituent example R₁ in the benzene-physical constant one cores
EMI3.1

< tb> 12-CH₃ < SEP> 3, < SEP> 4-Dimethyl, < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 167-168 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ae/Pe)
< tb> 13-CH₃ < SEP> 2-F < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 81-86 < SEP> C < SEP> (out < SEP> PE)

< tb> 14-CH3 < SEP> 1, < SEP> 4-Dimethyl < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 143-144 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ae/Pe)
 < tb> 15-CH3 < SEP> 3-Cl < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> < SEP> 122-124 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ae/Pe)
 < tb> 16- < SEP> (CH2) < SEP> 2-OH < SEP> 2-Cl < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Dihydrochlorids < SEP> : < SEP> 197-237 C < SEP> (out < SEP> Me/Ae)
 < tb> 17-CH3 < SEP> 4-CH3 < SEP> ; < SEP> 8-Cl < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 151-152 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ae/Pe)
 < tb> 18-CH3 < SEP> 2-OGH3 < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> < SEP> 107-108 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ae/Pe)
 < tb> 19 < SEP> CEI3 < SEP> 4-C2H5 < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 128-130 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ae/Pe)
 < tb> 20-CH3 < SEP> 2, < SEP> 4-Dichlor < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 135-138 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ac/Pe)
 < tb> 21-CH3 < SEP> 4-CH3 < SEP> ; < SEP> 7-Cl < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Cousin < SEP> : < SEP> 167-168 < SEP> C < SEP> (out < SEP> Ac/Ae)
 < tb> < SEP> O < SEP> 2-Cl < SEP> Smp. < SEP> < SEP> Dihydrochlorids < SEP> : < SEP> 155-160 < SEP> C
 < tb> < SEP> II < SEP> (out < SEP> Essigester/Me/Ae)
 < tb> 22-CH2CH20-C-CH3
 < tb>